



都市大字小串 1978番地の5 宇部興産株式会社
宇部研究所内 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 津国肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

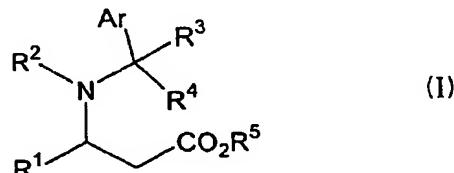
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

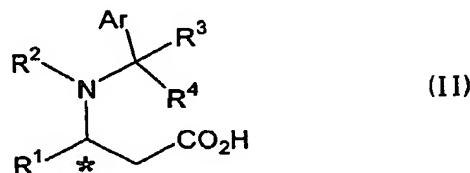
(57) 要約:

本発明は、加水分解酵素の存在下、一般式 (I) :

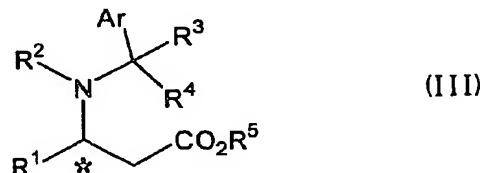


式中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は明細書記載のとおりである。

で示されるN-置換-β-アミノ酸アルキルエステル又はN-置換-2-ホモピペコリン酸エステルのラセミ体混合物の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II) :



で示される光学活性 ((R)又は(S))-N-置換-β-アミノ酸又は光学活性 ((R)又は(S))-N-置換-2-ホモピペコリン酸を生成させるとともに、一般式 (III) :



で示される、一般式 (II) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する、未反応の光学活性 ((S)又は(R))-N-置換-β-アミノ酸アルキルエステル又は未反応の光学活性 ((S)又は(R))-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルを得るの製造方法を開示する。

明細書

光学活性N-置換- β -アミノ酸及び光学活性N-置換- β -アミノ酸エステル又は光学活性N-置換-2-ホモピペコリン酸及び光学活性N-置換-2-
5 ホモピペコリン酸エステルの製造方法

技術分野

本発明は、N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル又はN-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換- β -アミノ酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る方法に関する。
10

これらの中で、光学活性N-置換- β -アミノ酸及びそのエステルは、公知の還元方法によって、生理活性ペプチドやラクタム系抗生物質の合成中間体として有用な光学活性 β -アミノ酸及びそのエステルに容易に誘導出来る（例えば、Current Medicinal Chemistry, 6, 955 (1999)）。また、これらの中で、光学活性N-置換-2-ホモピペコリン酸及びそのエステルは、公知の還元方法によって、医薬品の合成中間体として有用な光学活性2-ホモピペコリン酸及びそのエステルに容易に誘導出来る（後の実施例14に記載）。
15
20

背景技術

従来、加水分解酵素を用いて、 β -アミノ酸エステル類（ラセミ体混合物）から、同時に光学活性（(R)又は(S)）- β -アミノ酸類と光学活性（(S)又は(R)）- β -アミノ酸エステル類を得る方法としては、カンジダ・アンタークティカ（*Candida antarctica*）を起源とするリパーゼ、水及びトリエチルアミンの存在下、3-ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸エチルエステル（ラセミ体混合物）を1, 4-ジオキサン中で片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、光学活性3-(S)-アミノブタン酸エチルエステ

ル及び光学活性 3-(R)-アミノブタン酸を得る方法が開示されている

(*Tetrahedron Asymmetry*, 8, 37 (1997))。

しかしながら、この方法では、反応時間が極めて長い上に、目的物の光学純度を高めるために、第三成分として基質と等量のトリエチルアミンを添加しなければならない等の問題があり、工業的な製造方法としては不利であった。

また、本発明の窒素上の置換基がアラルキル基類である β -アミノ酸アルキルエステル類の加水分解反応については、何ら記載されていなかった。

更に、従来、加水分解酵素を用いて、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る方法としては、豚肝臓エステラーゼ（Pig liver esterase）の存在下、N-アセチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル（ラセミ体混合物）の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、光学活性（(R)又は(S)）-N-アセチル-2-ホモピペコリン酸及び光学活性（(S)又は(R)）-N-アセチル-2-ホモピペコリン酸エステルを得る方法が開示されている（*Can. J. Chem.*, 65, 2722 (1987)）。

しかしながら、この方法では、加水分解酵素の使用量が極めて多い上に、目的物の光学純度が低い等の問題があり、工業的な製造方法としては不利であった。

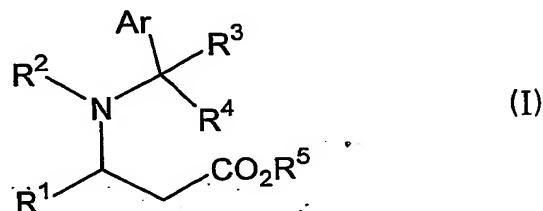
本発明の課題は、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換- β -アミノ酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換- β -アミノ酸アルキルエステルとを得る、工業的に好適な光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステルの製造方法を提供するものである。

本発明の別の課題は、上記問題点を解決し、N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る、工業的に好適な

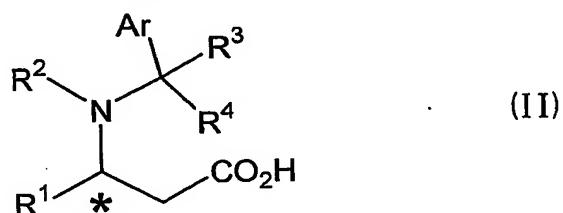
光学活性ホモピペコリン酸及び光学活性ホモピペコリン酸エステルの製造方法を提供するものである。

発明の要旨

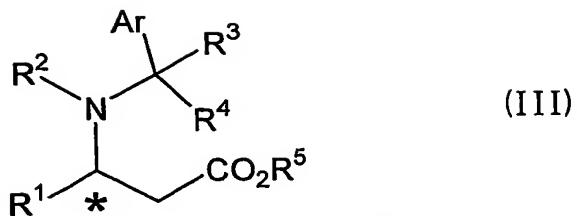
5 本発明の課題は、加水分解酵素の存在下、一般式 (I) :



式中、Arは置換又は非置換のアリール基を表し、R¹は置換又は非置換のアルキル基、アルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表し、R²は水素原子を表し、R³及びR⁴はそれぞれ独立して、水素原子、置換又は非置換のアルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表し、R⁵は置換又は非置換のアルキル基を表す、また、R¹とR²は結合して環を形成していてもよい、
10 で示されるN-置換-β-アミノ酸アルキルエステル又はN-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II) :



式中、Ar、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同義である、
で示される光学活性 ((R)又は(S))-N-置換-β-アミノ酸又は光学活性 ((R)又は(S))-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルを生成させると
20 ともに、一般式 (III) :

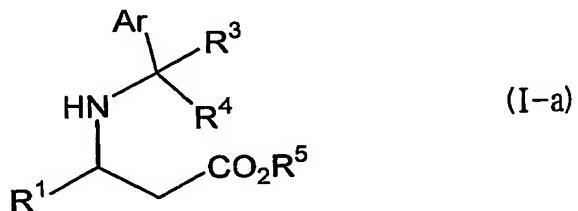


式中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
で示される未反応の光学活性((S)又は(R))-N-置換-β-アミノ酸アル
キルエステル又は光学活性((S)又は(R))-N-置換-2-ホモピペコリン
5 酸エステル(なお、一般式(II)の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。)を得ることを特徴とする、光学活性N-置換-β-アミノ酸及び光学活性N-置換-β-アミノ酸エステル又は光学活性N-置換-2-ホモピペコリン酸及び光学活性N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルの製造方法によって解決される。

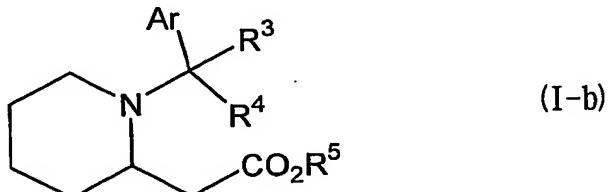
10

発明を実施するための最良の形態

本発明の製造方法においては、次式(I-a)：



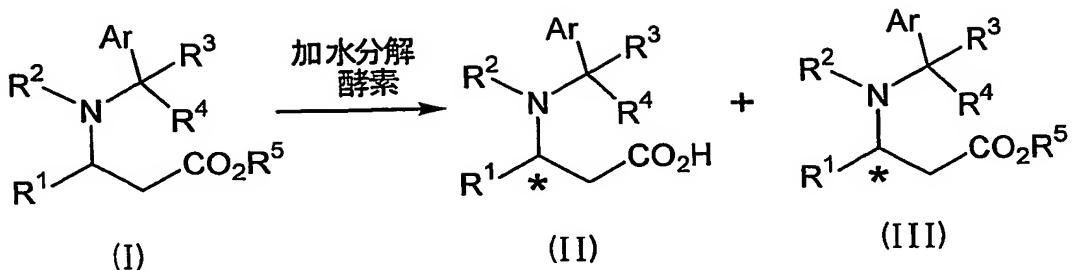
式中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
15 で示されるN-置換-β-アミノ酸アルキルエステル又は次式(I-b)：



式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
で示されるN-置換-2-ホモピペコリン酸エステルが代表的な化合物として
使用される。

20

本発明の加水分解反応では、例えば、下記の反応式：

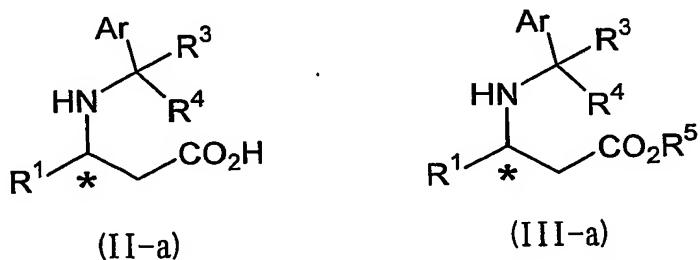


式中、Ar、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同義である。なお、

(II) と (III) は逆の立体絶対配置を有する、

示されるように、加水分解酵素の存在下、前記の一般式 (I) で示されるN-置換-β-アミノ酸アルキルエステル又はN-置換-2-ホモピペコリン酸エステルのラセミ体混合物（以下、化合物 (I) と称することもある。）の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、一般式 (II) で示される光学活性 ((R) 又は (S)) -N-置換-β-アミノ酸又は光学活性 ((R) 又は (S)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（以下、化合物 (II) と称することもある。）を生成させるとともに、一般式 (III) で示される未反応の光学活性 ((S) 又は (R)) -N-置換-β-アミノ酸アルキルエステル又は光学活性 ((S) 又は (R)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（以下、化合物 (III) と称することもある。）を得ることが出来る。なお、化合物 (II) と化合物 (III) は逆の立体絶対配置を有する。

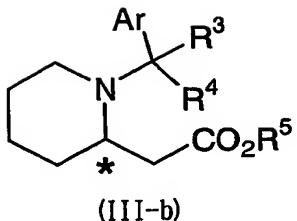
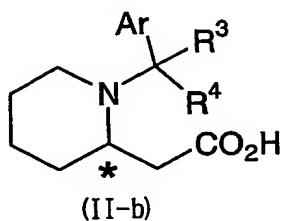
前記式 (I-a) のN-置換-β-アミノ酸アルキルエステルを使用した場合には、次式 (II-a) 及び (III-a) :



式中、Ar、R¹、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、

示される光学活性 ((R) 又は (S)) -N-置換-β-アミノ酸と光学活性 ((S) 又は (R)) -N-置換-β-アミノ酸アルキルエステルが得られ、前記式 (I-b) のN-置換-2-ホモピペコリン酸エステルを使用した場合に

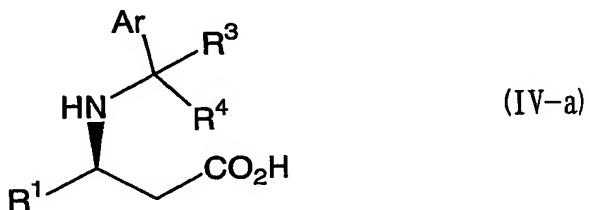
は、次式 (II-b) 及び (III-b) :



式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である。

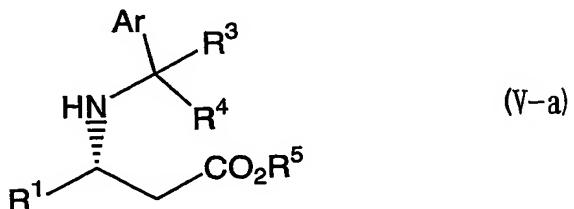
5 で示される光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸と光
学活性 ((S)又は(R)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルが得られ
る。

なお、上記一般式 (II-a) 及び (III-a) において、一般式 (II-a)
で示される光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換- β -アミノ酸が、一般式
(IV-a) :



10

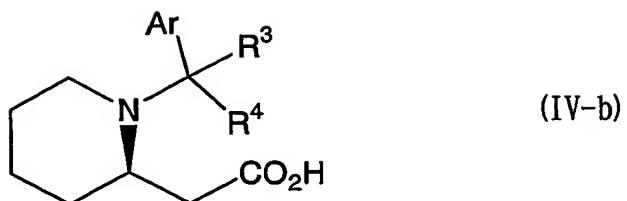
式中、Ar、R³及びR⁴は、前記と同義である、
で示される光学活性N-置換- β -アミノ酸であり、未反応の光学活性 ((S)
又は(R)) -N-置換-2- β -アミノ酸エステルが、一般式 (V-a) :



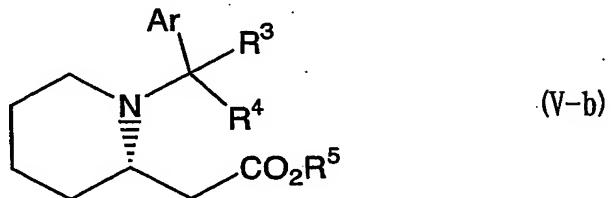
15

式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
で示される光学活性N-置換- β -アミノ酸エステルであることが特に好まし
い。

また、上記一般式 (II-b) 及び (III-b) において、一般式 (II-b)
で示される光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換-2-ホモピペコリン酸が、
20 一般式 (IV-b) :



式中、Ar、R³及びR⁴は、前記と同義である、
で示される光学活性(R)-N-置換-2-ホモピペコリン酸であり、未反応の
光学活性((S)又は(R))-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルが、
5 般式(V-b)：



式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
で示される光学活性(S)-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルであるこ
とが特に好ましい。

10 以下において、本発明の化合物の各置換基について説明する。

化合物(I)のArは、置換又は非置換のアリール基を示す。

前記置換又は非置換のアリール基とは、(1)「置換基を有していないアリール基」又は(2)「置換基を有するアリール基」である。(1)の「置換基を有していないアリール基」としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基、アントリル基等のアリール基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)が挙げられるが、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。(2)の「置換基を有するアリール基」の置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の炭素原子数1~4のアルキル基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。);ヒドロキシル基;フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子;メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素原子数1~4のアルコキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。);ニトロ基等が挙げられる。このような置換基を有するアリール基としては、具体的には、2-トリル基、3

ートリル基、4ートリル基、2, 3ーキシリル基、2, 6ーキシリル基、2, 4ーキシリル基、3, 4ーキシリル基、メシチル基、2ーヒドロキシフェニル基、4ーヒドロキシフェニル基、3, 4ージヒドロキシフェニル基、2ーフルオロフェニル基、4ーフルオロフェニル基、2ークロロフェニル基、3ークロロフェニル基、4ークロロフェニル基、3, 4ージクロロフェニル基、4ーブロモフェニル基、4ーヨードフェニル基、2ーメトキシフェニル基、3ーメトキシフェニル基、4ーメトキシフェニル基、3, 4ージメトキシフェニル基、3, 4ーメチレンジオキシフェニル基、4ーエトキシフェニル基、4ーブロキシフェニル基、4ーイソプロポキシフェニル基、4ー二トロフェニル基、2ー二トロフェニル基等が挙げられるが、好ましくは2ートリル基、4ートリル基、2, 3ーキシリル基、3, 4ーキシリル基、4ーヒドロキシフェニル基、3, 4ージヒドロキシフェニル基、2ーフルオロフェニル基、4ーフルオロフェニル基、2ークロロフェニル基、4ークロロフェニル基、3, 4ージクロロフェニル基、2ーメトキシフェニル基、4ーメトキシフェニル基、3, 4ージメトキシフェニル基、3, 4ーメチレンジオキシフェニル基、4ーエトキシフェニル基、4ー二トロフェニル基、2ー二トロフェニル基、更に好ましくは4ートリル基、4ーヒドロキシフェニル基、3, 4ージヒドロキシフェニル基、4ーフルオロフェニル基、4ークロロフェニル基、4ーメトキシフェニル基、3, 4ージメトキシフェニル基、3, 4ーメチレンジオキシフェニル基、4ー二トロフェニル基である。

化合物(I)のR¹は、置換又は非置換のアルキル基、アルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を示す。

前記置換又は非置換のアルキル基とは、(3)「置換基を有していないアルキル基」又は(4)「置換基を有するアリール基」である。(3)の「置換基を有していないアルキル基」としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素原子数1~10のアルキル基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、n-オクチル基、更に好ましくは

メチル基、エチル基である。（4）「置換基を有するアルキル基」の置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブロキシル基等の炭素原子数1～4のアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等のジアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；シアノ基；ニトロ基等が挙げられるが、好ましくはフッ素原子、塩素原子、ヒドロキシル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、シアノ基である。このような置換基を有するアルキル基としては、具体的には、フルオロメチル基、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、2-クロロエチル基、2,2-ジクロロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロモエチル基、2-ジメチルアミノ基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基が挙げられるが、好ましくはフルオロメチル基、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、2-クロロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-シアノエチル基である。

前記R¹のアルケニル基とは、具体的には、ビニル基、プロペニル基、ブテン基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基等の炭素原子数2～10のアルケニル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）が挙げられるが、好ましくはビニル基、プロペニル基、ブテン基、ペンテニル基、更に好ましくはビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基である。

前記R¹の置換又は非置換のアラルキル基とは、（5）「置換基を有していないアラルキル基」又は（6）「置換基を有するアラルキル基」である。

（5）の「置換基を有していないアラルキル基」としては、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基等のアラルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）が挙げられるが、好ましく

はベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、3-フェニルブチル基である。(6)の「置換基を有するアラルキル基」の置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペニチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素原子数1～10のアルキル基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；ヒドロキシル基；ニトロ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基等の炭素原子数1～10のアルコキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基等の炭素原子数7～10のアラルキルオキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；フェニルオキシ基、ネフチルオキシ基等のアリールオキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基等のアルコキシアルコキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のモノアルキルアミノ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジアルキルアミノ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、等が挙げられる。このような置換基を有するアラルキル基としては、具体的には、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、2-プロモベンジル基、3-プロモベンジル基、4-プロモベンジル基、2,4-ジプロモベンジル基、3,4-ジプロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2,3-ジヨードベンジル基、3,4-ジヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-

エチルベンジル基、3-エチルベンジル基、4-エチルベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、4-エトキシベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-ベンジルオキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、4-ホルミルアミノベンジル基、2-アセチルアミノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、4-ベンゾイルアミノベンジル基、2-(2-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(4-フルオロフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチル基、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル基、2-(2-クロロフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(4-クロロフェニル)エチル基、2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル基、2-(2-ブロモフェニル)エチル基、2-(3-ブロモフェニル)エチル基、2-(4-ブロモフェニル)エチル基、2-(2, 4-ジブロモフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジブロモフェニル)エチル基、2-(2-ヨードフェニル)エチル基、2-(3-ヨードフェニル)エチル基、2-(4-ヨードフェニル)エチル基、2-(2, 3-ジヨードフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジヨードフェニル)エチル基、2-(2-トリル)エチル基、2-(3-トリル)エチル基、2-(4-トリル)エチル基、2-(2-エチルフェニル)エチル基、2-(3-エチルフェニル)エチル基、2-(4-エチルフェニル)エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(2-メトキシフェニル)エチル基、2-(3-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(2, 4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(2-エトキシフェニル)エ

チル基、2-(4-エトキシフェニル)エチル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(2-ニトロフェニル)エチル基、2-(3-ニトロフェニル)エチル基、2-(4-ニトロフェニル)エチル基、2-(2-シアノフェニル)エチル基、2-(3-シアノフェニル)エチル基、2-(4-シアノフェニル)エチル基、2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-ホルミルアミノフェニル)エチル基、2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(3-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)エチル基、3-(2-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-クロロフェニル)プロピル基、3-(4-ブロモフェニル)プロピル基、3-(4-ヨードフェニル)プロピル基、3-(2-クロロフェニル)プロピル基、3-(2-メトキシフェニル)プロピル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(4-ニトロフェニル)プロピル基、3-(4-シアノフェニル)プロピル基、3-(4-アセチルアミノフェニル)プロピル基等が挙げられるが、好ましくは、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-ベンジルオキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、4-ホルミルアミノベンジル

基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、4-ベンゾイルアミノベンジル基、2-(2-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(4-フルオロフェニル)エチル基、2-(2-クロロフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(4-クロロフェニル)エチル基、2-(2-ブロモフェニル)エチル基、2-(3-ブロモフェニル)エチル基、2-(4-ブロモフェニル)エチル基、2-(2-ヨードフェニル)エチル基、2-(3-ヨードフェニル)エチル基、2-(4-ヨードフェニル)エチル基、2-(2-トリル)エチル基、2-(3-トリル)エチル基、2-(4-トリル)エチル基、2-(2-エチルフェニル)エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(2-メトキシフェニル)エチル基、2-(3-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(2,4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(2-ニトロフェニル)エチル基、2-(3-ニトロフェニル)エチル基、2-(4-ニトロフェニル)エチル基、2-(2-シアノフェニル)エチル基、2-(3-シアノフェニル)エチル基、2-(4-シアノフェニル)エチル基、2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(3-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)エチル基、3-(2-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-ブロモフェニル)プロピル基、3-(4-ヨードフェニル)プロピル基、3-(2-クロロフェニル)プロピル基、3-(2-メトキシフェニル)プロピル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(4-ニトロフェニル)プロピル基、3-(4-シアノフェニル)プロピル基、3-

(4-アセチルアミノフェニル) プロピル基、更に好ましくは、2-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-プロモベンジル基、4-プロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-ベンジルオキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、2-(2-フルオロフェニル) エチル基、2-(4-フルオロフェニル) エチル基、2-(2-クロロフェニル) エチル基、2-(2-プロモフェニル) エチル基、2-(4-プロモフェニル) エチル基、2-(2-ヨードフェニル) エチル基、2-(4-ヨードフェニル) エチル基、2-(2-トリル) エチル基、2-(4-トリル) エチル基、2-(2-メトキシフェニル) エチル基、2-(4-メトキシフェニル) エチル基、2-(3, 4-ジメトキシフェニル) エチル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル基、2-(2-ニトロフェニル) エチル基、2-(4-ニトロフェニル) エチル基、2-(2-シアノフェニル) エチル基、2-(4-シアノフェニル) エチル基、2-(2-アセチルアミノフェニル) エチル基、2-(4-アセチルアミノフェニル) エチル基である。

前記R¹ の置換又は非置換のアリール基とは、前記A_r の置換又は非置換のアリール基と同義である。

化合物(I)のR²は、水素原子であるか、R¹とR²は結合して環を形成していてもよい。R²が水素原子の場合は、式(I-a)で示されるN-置換- β -アミノ酸アルキルエステルとなる。また、R¹とR²が結合して環を形成する場合としては、C₃～C₆の飽和環を形成する場合が挙げられるが、これらの中

でも C_4 の飽和環を形成する場合が特に好ましい。 R^1 と R^2 が結合して C_4 の飽和環を形成する場合は、式 (I-b) で示される N- 置換-2- ホモピペコリン酸エステルとなる。

化合物 (I) の R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換又は非置換のアルキル基又は置換又は非置換のアリール基を示す。

前記置換又は非置換のアルキル基とは、前記 R^1 の置換又は非置換のアルキル基と同義であり、又、前記置換又は非置換のアリール基とは、前記 A r の置換又は非置換のアリール基と同義である。

化合物 (I) の R^5 は、置換又は非置換のアルキル基を示す。

前記 R^5 の置換又は非置換のアルキル基とは、前記 R^1 の置換又は非置換のアルキル基と同義である。

本発明の加水分解反応において使用する化合物 (I-a) は、例えば、 β -ケトエステル類と 1-アリールアルキルアミン類とを脱水縮合反応させて、相当するエナミン類を生成させた後、それを水素還元することによって容易に合成出来る (例えば、Current Medicinal Chemistry, 6, 955 (1999))。また、本発明の加水分解反応において使用する化合物 (I-b) は、例えば、2-(2-ピペリジン)エタノールを酸化して 2-カルボキシメチルピペリジンを合成した後 (Can. J. Chem., 53, 41 (1975))、次いで、それをエステル化して 2-カルボメトキシメチルピペリジンとなし (Can. J. Chem., 65, 2722 (1987))、更に、それをベンジル化することによって容易に容易に合成出来る (後の参考例 3 に記載)。

前記の A r, R^1 , R^3 , R^4 及び R^5 を有する化合物 (I-a) の具体例としては、例えば、

3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

25 3-ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ酪酸 n-プロピルエステル、

3-ベンジルアミノ酪酸 n-ブチルエステル、

3-ベンジルアミノ酪酸 n-オクチルエステル、

3-ベンジルアミノ酪酸 2-クロロエチルエステル、

3-ベンジルアミノ酪酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ酪酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ酪酸 2-シアノエチルエステル、
3- (4-クロロベンジルアミノ) 酪酸メチルエステル、
5 3- (4-フルオロベンジルアミノ) 酪酸メチルエステル、
3- (4-メトキシベンジルアミノ) 酢酸メチルエステル、
3- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、
3- (4-メチルベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
10 3- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (4-ニトロベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (1-フェニルエチル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (1- (2-クロロフェニル) エチル) アミノ酪酸メチルエステル、
15 3- (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸メチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ酪酸メチルエステル、
3-トリチルアミノ酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、
20 3-ベンジルアミノペンタン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
3- (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル
3- (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル、
3- (4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、
25 3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-メチル pentan-4-yl n-propanoate, 3-ベンジルアミノ-4-メチル pentan-4-yl n-butanoyl ester, 3-ベンジルアミノ-4-メチル pentan-4-yl n-pentanoyl ester, 3-ベンジルアミノ-4-メチル pentan-4-yl n-octanoyl ester, 5 3-ベンジルアミノ-4-メチル pentan-4-yl 2-methylpropanoate, 3-ベンジルアミノ-4-メチル pentan-4-yl 2,2,2-trimethylpropanoate, 3-ベンジルアミノ-4-メチル pentan-4-yl 2,2,2-trifluoroethyl ester, 10 3-(2-methylbenzyl)-4-methyl pentan-4-yl methyl ester, 3-(3-methylbenzyl)-4-methyl pentan-4-yl methyl ester, 3-(4-methylbenzyl)-4-methyl pentan-4-yl methyl ester, 3-(2-methylbenzyl)-4-methyl pentan-4-yl methyl ester, 3-(3-methylbenzyl)amino-4-methyl pentan-4-yl methyl ester, 15 3-(4-methylbenzyl)amino-4-methyl pentan-4-yl methyl ester, 3-(2-クロロベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 3-(3-クロロベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 20 3-(4-クロロベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 3-(2-プロモベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 3-(3-プロモベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 3-(4-プロモベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 25 3-(2-フルオロベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 3-(2-ニトロベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 3-(4-ニトロベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester, 3-(2-メトキシベンジル)アミノ-4-メチル pentan-4-yl methyl ester,

3 - (3-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3 - (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
5 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
10 3 -ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル、
15 3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-オクチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-クロロエチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2, 2-トリクロロエチ
20 ルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-シアノエチルエステル、
3 - (4-メトキシベンジルアミノ) -3-フェニルプロピオン酸メチルエ
25 テル、
3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3 - (4-メチルベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
5 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3 - (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
10 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3 -ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3 -トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3 - (2-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエス
テル、
15 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエス
テル、
3 -ベンジルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸エチルエス
テル、
3 -ジフェニルメチルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メ
20 チルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3 - (2-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、
3 -ベンジルアミノ-3 - (4-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、
25 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-プロモフェニル) プロピオン酸メチルエス
テル、
3 -ベンジルアミノ-3 - (4-ヨードフェニル) プロピオン酸エチルエス
テル、
3 -ベンジルアミノ-3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチルエ

ステル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエ
ステル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエス
テル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエス
テル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエス
テル、
10 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メ
チルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチ
ルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチ
ルエステル、
15 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオ
ン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン
酸メチルエステル、
20 3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン
酸エチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロ
ピオン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、
25 3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエス
テル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-クロロフェニル)酪酸メチルエステル、
5 3-ベンジルアミノ-4-(4-ヨードフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)酪酸メチルエステル、
10 3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステル、
15 3-ベンジルアミノ-5-(4-クロロフェニル)ペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル、
20 3-ベンジルアミノ-5-(2-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル、
3-(1-フェニルエチル)アミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、
25 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、
3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、
3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、
3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、
3-(1-フェニルエチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステル、
3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
5 3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、
3-(1-ナフチルメチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(2-ナフチルメチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(2-ナフチルメチル)アミノペンタン酸メチルエステル、
3-(2-ナフチルメチル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
10 3-(1-(1-ナフチル)エチルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエス
テル等が挙げられるが、好ましくは、
3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ酪酸n-オクチルエステル、
15 3-ベンジルアミノ酪酸2-クロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
3-(4-クロロベンジルアミノ)酪酸メチルエステル、
3-(4-フルオロベンジルアミノ)酪酸メチルエステル、
20 3-(4-メトキシベンジルアミノ)酢酸メチルエステル、
3-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ酢酸メチルエステル、
3-(4-メチルベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
25 3-(4-ニトロベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(1-ナフチルメチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(1-フェニルエチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ酪酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、
3-(4-クロロベンジルアミノ)ペンタン酸メチルエステル
3-(4-メトキシベンジルアミノ)ペンタン酸メチルエステル、
5 3-(4-ニトロベンジルアミノ)ペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
10 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸n-オクチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2-クロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2,2,2-トリクロロエチルエ
ステル、
15 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2,2,2-トリフルオロエチル
エステル、
3-(2-メチルベンジル)-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3-(4-メチルベンジル)-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3-(2-メトキシベンジル)-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
20 3-(4-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステ
ル、
3-(2-クロロベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸ブチルエステル、
3-(4-クロロベンジル)アミノ-4-メチルペシタン酸メチルエステル、
3-(4-ニトロベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
25 3-(2-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステ
ル、
3-(4-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステ
ル、
3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエ

ステル、

3-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-4-メチルpentan酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、

5 3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-クロロエチルエステル、

10 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2,2,2-トリクロロエチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-シアノエチルエステル、

15 3-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

20 3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

25 3-(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエス

テル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエス
テル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエス

5 テル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メ
チルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(2-クロロフェニル)フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、

10 3-ベンジルアミノ-3-(4-クロロフェニル)フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエ
ステル、

3-ベンジルアミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエ
ステル、

15 3-ベンジルアミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエ
ステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエス
テル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエス
テル、

20 3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエス
テル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メ
チルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチ
ルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチ
ルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオ
ン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン
酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン
酸エチルエステル、
5 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロ
ピオン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステ
10 ル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)酪酸メチルエステル、
15 3-ベンジルアミノ-4-(4-クロロフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)酪酸メチルエステ
ル、
20 3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステ
ル、
3-ベンジルアミノ-5-(4-クロロフェニル)ペンタン酸メチルエステ
25 ル、
3-ベンジルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステ
ル、
3-ベンジルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステ
ル、

3-ベンジルアミノ-5-(2-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル、

5 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

10 3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、

更に好ましくは、

3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

15 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル

3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエス
テル

20 3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン
酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン
酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、

25 3-ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル

である。

また、前記の A r、R³、R⁴ 及びR⁵ を有する化合物 (I-b) の具体例としては、例えば、

1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
5 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸n-ブチルエステル、
1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸n-オクチルエステル、
1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2-クロロエチルエステル、
1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステ
10 ル、
1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステ
ル、
1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2-シアノエチルエステル、
1- (4-メチルベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
15 1- (ヒドロキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
1- (3, 4-ジヒドロキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステ
ル、
1- (4-クロロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
1- (4-フルオロベンジル)-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
20 1- (4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
1- (3, 4-ジメトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステ
ル、
1- (3, 4-メチレンジオキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエ
ステル、
25 1- (4-ニトロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
1- (1-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
1- (2-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
1- (1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、
1- (1- (2-クロロフェニル) エチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエ

ステル、

1 - (1 - (1 - ナフチル) エチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

1 - ジフェニルメチル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

5 1 - トリチル - 2 - ホモピペコリン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチルエスティル、

1 - ジ (4 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル等が挙げられるが、好ましくは、

1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

10 1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸エチルエスティル、

1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸 n - オクチルエスティル、

1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸 2 - クロロエチルエスティル、

1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチルエスティル、

15 1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチルエスティル、

1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

1 - (ヒドロキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸エチルエスティル、

1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

20 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

1 - (4 - ニトロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

1 - (1 - ナフチルメチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

1 - (1 - フェニルエチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

25 1 - (1 - (1 - ナフチル) エチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

1 - ジフェニルメチル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティルであり、

更に好ましくは、

1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエスティル、

1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸エチルエスティル、

1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

である。

5 本発明の加水分解で使用する加水分解酵素としては、例えば、プロテアーゼ、エステラーゼ、リパーゼ等が挙げられるが、好ましくは酵母又は細菌から単離可能な微生物のリパーゼ、更に好ましくはシュードモナス (*Pseudomonas*) を起源とするリパーゼ (例えば、Amano PS (アマノエンザイム社製) 等)、カンジダ・アンタークティカ (*Candida antarctica*) を起源とするリパーゼ (例えば、Chirazyme L-2 (ロッシュ社製) 等)、特に好ましくはカンジダ・アンタークティカ (*Candida antarctica*) を起源とするリパーゼが使用される。なお、これらの加水分解酵素は、天然の形又は固定化酵素として市販品をそのまま使用することが出来、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

15 前記加水分解酵素の使用量は、化合物 (I) 1 g に対して、好ましくは 0.1 ~ 1 0 0 0 m g、更に好ましくは 1 ~ 2 0 0 m g である。

本発明の加水分解反応は、好ましくは水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との 2 相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との 2 相系溶媒中で行われる。

前記水としては、好ましくはイオン交換水、蒸留水等の精製された水が使用される。なお、水を溶媒として使用する場合には、生成する化合物 (II) を中和するために、炭酸水素カリウムや炭酸水素ナトリウム等の弱塩基を反応系内に存在させても良い。前記弱塩基の使用量は、化合物 (II) 1 m o l に対して、好ましくは 0.5 ~ 1.0 m o l である。

前記緩衝液としては、例えば、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等の無機酸塩の水溶液；酢酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液等の有機酸塩の水溶液が挙げられるが、好ましくは無機酸塩の水溶液、更に好ましくはリン酸ナトリウム水溶液が使用される。これらの水溶液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

該緩衝液の濃度は、好ましくは 0.01 ~ 2 m o l / l 、更に好ましくは

0.05～0.5 mol/lであり、緩衝液のpHは、好ましくは4～9、更に好ましくは6～8である。

前記有機溶媒としては、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロヘンタン、シクロヘキサン、シクロヘンタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはn-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘンタン、シクロヘキサン、トルエン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、更に好ましくはn-ヘキサン、シクロヘキサン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランが使用される。

本発明の加水分解反応における溶媒（水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒）の使用量は、化合物(I) 1 gに対して、好ましくは2～200 ml、更に好ましくは5～80 mlである。

本発明の加水分解反応において、溶媒として有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒を使用する場合の有機溶媒の使用量は、水又は緩衝液1 mlに対して、好ましくは0.1～10 ml、更に好ましくは0.5～5 mlである。

本発明の加水分解反応は、例えば、化合物(I)、加水分解酵素及び溶媒（水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒）を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0～80℃、更に好ましくは10～50℃であり、反応圧力は特に制限されない。

本発明の加水分解反応によって得られた化合物(II)及び化合物(III)は、例えば、反応終了後、反応液を濾過して不溶物を除き、得られた濾液から有機溶媒によって抽出した後、抽出液を濃縮することで、化合物(II)及び化合物(III)の混合物として取得することが出来る。なお、これらは、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な精製方法によって

前記混合物からそれぞれを単離することが出来るが、好ましくはカラムクロマトグラフィー、更に好ましくはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離される。

本発明の加水分解反応によって得られる化合物 (II-a) の具体例として

5 は、例えば、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - クロロベンジルアミノ) 酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - フルオロベンジルアミノ) 酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - メトキシベンジルアミノ) 酢酸、

10 光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - メチルベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ酪酸、

15 光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - ニトロベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (1 - ナフチルメチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (1 - フェニルエチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ酪酸、

20 光学活性 (R 又は S) - 3 - (1 - (1 - ナフチル) エチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ジフェニルメチルアミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - トリチルアミノ酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - クロロベンジルアミノ) ペンタン酸、

25 光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - メトキシベンジル) アミノペンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4 - ニトロベンジル) アミノペンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (2-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン
酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (3-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン
酸、

5 光学活性 (R 又は S) - 3 - (4-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン
酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (3-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
10 ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

15 光学活性 (R 又は S) - 3 - (3-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (2-ブロモベンジル) アミノ-4-メチルペ
20 タン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (3-ブロモベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4-ブロモベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

25 光学活性 (R 又は S) - 3 - (2-フルオロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (2-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペ

タン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-4-メ
5 チルペンタン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-
4-メチルペンタン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、
10 光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸
光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) - 3-フェニル
プロピオン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニ
ルプロピオン酸、
15 光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メチルベンジル) アミノ-3-フェニルプロ
ピオン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-
フェニルプロピオン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-
20 3-フェニルプロピオン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ-3-フェニルプロ
ピオン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルプロ
ピオン酸、
25 光学活性 (R又はS) - 3 - (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ-3-
フェニルプロピオン酸メ、
光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオ
ン酸、
光学活性 (R又はS) - 3 - トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル)
プロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル)
プロピオン酸、
5 光学活性 (R 又は S) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - フルオロ
フェニル) プロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - クロロフェニル)
フェニルプロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - クロロフェニル)
10 フェニルプロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プ
ロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - ヨードフェニル) プ
ロピオン酸、
15 光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニ
ル) プロピオン酸メチル、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニ
ル) プロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル)
20 プロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル)
プロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - メトキシ
フェニル) プロピオン酸、
25 光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェ
ニル) プロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (3, 4 - ジメト
キシフェニル) プロピオン酸、
光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキ

シフェニル) プロピオン酸、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS)-3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(2-フルオロフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(4-クロロフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(4-ヨードフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸、

光学活性 (R又はS)-3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-クロロフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-フルオロフェニル) ペンタン酸、

5 光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-メトキシフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-メトキシフェニル) ペンタン酸、

10 光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-5-フェニルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸、

15 光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-クロロ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

20 光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸、

25 光学活性 (R又はS) - 3- (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (2-ナフチルメチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (2-ナフチルメチル) アミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (2-ナフチルメチル) アミノ-4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ-4-メチルペンタン酸

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ酪酸、

5 光学活性 (R又はS) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-フルオロベンジルアミノ) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) 酢酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メチルベンジル) アミノ酪酸、

10 光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸、

15 光学活性 (R又はS) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸、

20 光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸、

25 光学活性 (R又はS) - 3 - (2-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (2-メトキシベンジル) - 4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

5 光学活性 (R又はS) - 3 - (4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

10 光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-4-メ
チルペニタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-
15 4-メチルペニタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸、

20 光学活性 (R又はS) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) - 3-フェニル
プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニ
ルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-
25 フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-
3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルブ
ロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ - 3 -
フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ - 3 -フェニルプロピオ
ン酸、

5 光学活性 (R又はS) - 3 -トリチルアミノ - 3 -フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (2 -フルオロフェニル)
プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (4 -フルオロフェニル)
プロピオン酸、

10 光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 -フルオロ
フェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (2 -クロロフェニル)
フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (4 -クロロフェニル)
15 フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (4 -ヒドロキシフェニ
ル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (2 -ヒドロキシフェニ
ル) プロピオン酸、

20 光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (2 -メトキシフェニル)
プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (4 -メトキシフェニル)
プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 -メトキシ
25 フェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 -ジメトキシフェ
ニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ - 3 - (3, 4 -ジメト
キシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

5 光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸、

10 光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) 酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) 酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) 酪酸、

15 光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - クロロフェニル) 酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) 酪酸、

20 光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (2 - メトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 酪酸、

25 光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 5 - フェニルペンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R 又は S) - 3 - ベンジルアミノ - 5 - (4 - クロロフェニル) ペ

ンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-フルオロフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-メトキシフェニル)

5 ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-メトキシフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ペンタン酸、

10 光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-クロロ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

15 光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸であり、

20 更に好ましくは、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メ

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-トリル) プロピオン酸、

25 光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオン酸

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキ

シフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸

5 である。

本発明の加水分解反応で反応しなかった未反応の化合物 (III-a) (化合

物 (II-a) とは逆の立体絶対配置を有する) の具体例としては、例えば、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

10 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸n-プロピルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸n-ブチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸n-オクチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸2-クロロエチルエステル、

15 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ酪酸2-シアノエチルエステル、

20 光学活性 (S又はR) - 3- (4-クロロベンジルアミノ) 酪酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-フルオロベンジルアミノ) 酪酸メチルエス

25 光学活性 (S又はR) - 3- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酪酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-メチルベンジル) アミノ酪酸メチルエス

テル、

ルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酪
酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ酪酸メチルエステ
ル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステ
ル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ酪酸メチルエステ
ル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (1 - (2-クロロフェニル) エチル) アミノ酪
酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸メチ
ルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ジフェニルメチルアミノ酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -トリチルアミノ酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノペンタン酸 2, 2, 2-トリフル
オロエチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸メチル
エステル
光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸メチ
ルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸エチル
エステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリクロ
ロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸メチルエステル、

5 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-プロピルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-ブチルエステル、

10 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-ペンチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-オクチルエステル、

15 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸 2-クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

20 光学活性 (S又はR) - 3- (2-メチルベンジル) - 4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (3-メチルベンジル) - 4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-メチルベンジル) - 4-メチルpentan酸メチルエステル、

25 光学活性 (S又はR) - 3- (2-メトキシベンジル) - 4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (3-メトキシベンジル) - 4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (3-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ

ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (2-クロロベンジル) アミノ - 4-メチルペ
5 タン酸ブチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (3-クロロベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-クロロベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
10 光学活性 (S 又は R) - 3 - (2-プロモベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (3-プロモベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸チルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-プロモベンジル) アミノ - 4-メチルペ
15 タン酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (2-フルオロベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (2-ニトロベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
20 光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (2-メトキシベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (3-メトキシベンジル) アミノ - 4-メチルペ
25 タン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ - 4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ - 4-メ
チルペニタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-
4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエステ
ル、

5 光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸エチルエステ
ル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸メチルエス
テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエス
10 テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチ
ルエステル、

15 光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-
プロピルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-
ブチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-
20 オクチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-
クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2,
2, 2-トリクロロエチルエステル、

25 光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2,
2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-
シアノエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) - 3-フェニル

プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メチルベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
5 光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
10 光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ-3-
15 フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
20 光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル)
25 プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ジフェニルメチルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-クロロフェニル)
フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-クロロフェニル)
フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-プロモフェニル) プ
ロピオン酸メチルエステル、
5 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-ヨードフェニル) プ
ロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-ヒドロキシフェニ
ル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (2-ヒドロキシフェニ
10 ル) プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (2-メトキシフェニル)
プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-メトキシフェニル)
プロピオン酸メチルエステル、
15 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-メトキシフェニル)
プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3- (4-メトキシ
フェニル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (3, 4-ジメトキシフェ
20 ニル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (3, 4-ジメトキシフェ
ニル) プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3- (3, 4-ジメト
キシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、
25 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3- (3, 4-メチレ

ンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル) プロピオン
酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル) プロピオン
5 酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル) プ
ロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル) プロピオン
酸メチルエステル、
10 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸メチルエステ
ル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸エチルエステ
ル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)
15 酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)
酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-クロロフェニル) 酪
酸メチルエステル、
20 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-ヨードフェニル) 酪
酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)
酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル)
25 酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(3, 4-ジメトキシフェ
ニル) 酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニ
ル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチル
エステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)
ペンタン酸メチルエステル、
5 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-(4-クロロフェニル) ペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)
ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)
10 ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-(2-メトキシフェニル)
ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-(3, 4-ジメトキシフェ
ニル) ペンタン酸メチルエステル、
15 光学活性 (S又はR) - 3-(1-フェニルエチル) アミノ-5-フェニルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸
メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-(1-フェニルエチル) アミノ-4-クロロ酪酸
20 メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチ
ルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-(1-フェニルエチル) アミノ-4-ヒドロキシ
酪酸エチルエステル、
25 光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチ
ルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-(1-フェニルエチル) アミノ酪酸メチルエステ
ル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステ

ル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ-4-メチルペン
タン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸エ
5 チルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステ
ル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステ
ル、

10 光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ナフチルメチル) アミノペンタン酸メチル
エステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ナフチルメチル) アミノ-4-メチルペン
タン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチルアミノ-4-メチ
15 ルペンタン酸メチルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸n-オクチルエステル、

20 光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2-クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリクロロエチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリフルオロエ
チルエステル、

25 光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) 酪酸メチルエス
テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-フルオロベンジルアミノ) 酪酸メチルエス
テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) 酢酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メチルベンジル) アミノ酪酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ酪酸メチ

ルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酪

酸メチルエス

10 光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ酪酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ酪酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-(1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸メチ

ルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - ジフェニルメチルアミノ酪酸メチルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエス

20 光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸エチルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸メチ

ルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸メチ

ルエス

25 光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸エチ

ルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸メチルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸エチルエス

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリフル

オロエチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエ
ステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエ
5 ルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸n-オク
チルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2-クロ
ロエチルエステル、
10 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2, 2,
2-トリクロロエチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2, 2,
2-トリフルオロエチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3- (2-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン酸
15 メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3- (4-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン酸
メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3- (2-メトキシベンジル) - 4-メチルペンタン
酸メチルエステル、
20 光学活性 (S又はR) - 3- (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3- (2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸ブチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3- (4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペ
25 タン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3- (4-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3- (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペ
ンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-4-メ
チルペンタン酸メチルエステル、

5 光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-
4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエス
テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸エチルエス
テル、

10 光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸メチルエス
テル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、

15 光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2 -
クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2 ,
20 2, 2 - トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2 ,
2, 2 - トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2 -
シアノエチルエステル、

25 光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) - 3 - フェニル
プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニ
ルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3 -

フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ -
3 - フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (1 - フェニルエチル) アミノ - 3 - フェニルブ
5 ロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (1 - (1 - ナフチル) エチル) アミノ - 3 -
フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - フェニルプロピオ
ン酸メチルエステル、
10 光学活性 (S 又は R) - 3 - トリチルアミノ - 3 - フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル)
プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル)
15 プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル)
プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - フルオロ
フェニル) プロピオン酸メチルエステル、
20 光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - クロロフェニル)
フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - クロロフェニル)
フェニルプロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニ
ル) プロピオン酸メチルエステル、
25 光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニ
ル) プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル)
プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)
プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)
プロピオン酸エチルエステル、

5 光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-メトキシ
フェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェ
ニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェ
ニル) プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-ジメト
キシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

15 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-メチレ
ンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル) プロピオン
20 酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル) プロピオン
酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル) プ
ロピオン酸メチルエステル、

25 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル) プロピオン
酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸メチルエス
テル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)

酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (2-フルオロフェニル)
酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (4-クロロフェニル) 酪
5 酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (4-メトキシフェニル)
酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (2-メトキシフェニル)
酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (3, 4-ジメトキシフェニ
10 ル) 酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (4-ヒドロキシフェニ
ル) 酪酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチル
15 エステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-フルオロフェニル)
ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-クロロフェニル) ペ
ンタン酸メチルエステル、
20 光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-フルオロフェニル)
ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-メトキシフェニル)
ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-メトキシフェニル)
25 ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニ
ル) ペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸
メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ - 4 - クロロ酪酸
メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンズヒドリルアミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸エチ
ルエステル、
5 光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステ
ル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ - 4 - メチルペン
タン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンズヒドリルアミノ - 4 - メチルペンタン酸エ
10 チルエステルであり、
更に好ましくは、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - フェニルプロピオン酸メチ
15 ルエステル
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - フェニルプロピオン酸エチ
ルエステル
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4-トリル) プロピオン
酸メチルエステル、
20 光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4-トリル) プロピオン
酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4-フルオロフェニル)
25 プロピオン酸メチルエステル
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) プロピオン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4-メチレンジオキ
シフェニル) プロピオン酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、
光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエ
ステル、
5 光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸エチルエ
ステル
である。

また、本発明の加水分解反応によって得られる化合物 (II-b) の具体例と
しては、例えば、

10 光学活性 (R 又は S) 1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (4 - メチルベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (ヒドロキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (3, 4 - ジヒドロキシベンジル) - 2 - ホモピペ
コリン酸、
15 光学活性 (R 又は S) 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ホモピペコリン
酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン
酸、
20 光学活性 (R 又は S) 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - ホモピペコ
リン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) - 2 - ホモ
ピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (4 - ニトロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸、
25 光学活性 (R 又は S) 1 - (1 - ナフチルメチル) - 2 - ホモピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (2 - ナフチルメチル) - 2 - ホモピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (1 - フェニルエチル) - 2 - ホモピペコリン酸、
光学活性 (R 又は S) 1 - (1 - (2 - クロロフェニル) エチル) - 2 - ホモ
ピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (1- (1-ナフチル) エチル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1-トリチル-2-ホモピペコリン酸、

5 光学活性 (R 又は S) 1-ジ (4-メトキシフェニル) メチル-2-ホモピペコリン酸

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (R 又は S) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (4-メチルベンジル) - 2- ホモピペコリン酸、

10 光学活性 (R 又は S) 1- (ヒドロキシベンジル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (4-クロロベンジル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (4-メトキシベンジル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (4-ニトロベンジル) - 2- ホモピペコリン酸、

15 光学活性 (R 又は S) 1- (1-ナフチルメチル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (1-フェニルエチル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (1- (1-ナフチル) エチル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸、

20 更に好ましくは、

光学活性 (R 又は S) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (4-メトキシベンジル) - 2- ホモピペコリン酸、

光学活性 (R 又は S) 1- (1-フェニルエチル) - 2- ホモピペコリン酸、

25 光学活性 (R 又は S) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸

である。

本発明の加水分解反応で反応しなかった未反応の化合物 (III-b) (化合物 (II-b) とは逆の立体絶対配置を有する。) の具体例としては、例えば、光学活性 (S 又は R) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、
光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸n-ブチルエステル、
光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸n-オクチルエス
5 テル、
光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2-クロロエチル
エステル、
光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2, 2, 2-トリ
クロロエチルエステル、
10 光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2, 2, 2-トリ
フルオロエチルエステル、
光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸2-シアノエチル
エステル、
光学活性 (S又はR) 1-(4-メチルベンジル)-2-ホモピペコリン酸メ
チルエステル基、
15 光学活性 (S又はR) 1-(ヒドロキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸エ
チルエステル基、
光学活性 (S又はR) 1-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)-2-ホモピペ
コリン酸メチルエステル基、
20 光学活性 (S又はR) 1-(4-クロロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メ
チルエステル、
光学活性 (S又はR) 1-(4-フルオロベンジル)-2-ホモピペコリン酸
エチルエステル、
光学活性 (S又はR) 1-(4-メトキシベンジル)-2-ホモピペコリン酸
25 メチルエステル、
光学活性 (S又はR) 1-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2-ホモピペコ
リン酸メチルエステル、
光学活性 (S又はR) 1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-2-ホモ
ピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-(4-ニトロベンジル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-(1-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

5 光学活性 (S又はR) 1-(2-ナフチルメチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-(1-フェニルエチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-(1-(2-クロロフェニル)エチル)-2-ホモ

10 ピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-(1-(1-ナフチル)エチル)-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-ジフェニルメチル-2-ホモピペコリン酸メチルエス

15 光学活性 (S又はR) 1-トリチル-2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-ジ(4-メトキシフェニル)メチル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

20 光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸n-オクチルエス

テル、

25 光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2-クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリ

クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) 1-ベンジル-2-ホモピペコリン酸 2, 2, 2-トリ

フルオロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4-メチルベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (ヒドロキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸エチルエステル、

5 光学活性 (S 又は R) 1 - (4-クロロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4-メトキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4-ニトロベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

10 光学活性 (S 又は R) 1 - (1-ナフチルメチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (1-フェニルエチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (1 - (1-ナフチル) エチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

15 光学活性 (S 又は R) 1 - ジフェニルメチル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステルであり、更に好ましくは

光学活性 (S 又は R) 1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

20 光学活性 (S 又は R) 1 - ベンジル - 2 - ホモピペコリン酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) 1 - (4-メトキシベンジル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル基、

光学活性 (S 又は R) 1 - (1-フェニルエチル) - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステル、

25 光学活性 (S 又は R) 1 - ジフェニルメチル - 2 - ホモピペコリン酸メチルエステルである。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれら

に限定されるものではない。

実施例1 ((R) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル及び(S) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸の合成)

pH 8.0の0.1mol/Lリン酸ナトリウム水溶液2mLに、(±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル100mgを加え5 30℃に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ30℃に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ(Candida antarctica)を起源とするリパーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))1mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。45分間後、原料転化率が49.9%に達した時点で、反応混合物に2m10 o 1/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト(No. 545)で濾過し、クロロホルム5mlで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mlを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20(容量比))で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル42.0mg((±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=42.0%)、(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸37.7mg((±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタ20ン酸メチルエステル基準の単離収率=39.8%)を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.0%eeであった。

(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.2%eeであった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件:

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル

カラム: キラルパックAS(0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株

式会社製)

溶媒 : ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速 : 0.5 ml/min

温度 : 30°C

5 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸

カラム: キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

10 流速 : 0.5 ml/min

温度 : 25°C

(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルの物性
値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 0.90 (d, 3H, J=6.8Hz), 0.92 (d, 3H, J=6.8Hz),

15 1.88 (dqq, 1H, J=4.9, 6.8, 6.8Hz), 2.34 (dd, 1H, J=8.3, 15.1Hz), 2.45
(dd, 1H, J=4.8, 15.1Hz), 2.89 (ddd, 1H, J=4.8, 4.9, 8.3Hz), 3.66 (s,
3H), 3.77 (s, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 17.5, 18.8, 21.3, 30.2, 35.5, 51.2, 51.7,
59.3, 127.2, 128.4, 139.6, 173.4, 175.9

20 MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 236 (MH⁺)

元素分析; Calcd. : C, 71.45%; H, 9.00%; N, 5.95%

Found: C, 71.15%; H, 9.21%; N, 5.88%

(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸の物性値は以下の通り
であった。

25 ¹H-NMR (δ (ppm), CD₃OD) : 0.93 (d, 3H, J=7.3Hz), 0.95 (d, 3H, J=7.3Hz),
2.05 (dqq, 1H, J=4.9, 7.3, 7.3Hz), 2.31 (dd, 1H, J=8.3, 16.6Hz), 2.41
(dd, 1H, J=3.9, 16.6Hz), 2.88 (ddd, 1H, J=3.9, 4.9, 8.3Hz), 4.04 (d, 1
H, J=13.7Hz), 4.12 (d, 1H, J=13.7Hz), 7.30-7.45 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃OD) : 16.9, 19.7, 28.3, 31.7, 47.8, 58.8, 128.6, 1

29.0, 129.3, 133.5, 176.0

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 222 (MH⁺)

元素分析; Calcd.: C, 70.56%; H, 8.65%; N, 6.33%

Found: C, 69.28%; H, 8.72%; N, 6.21%

5 なお、光学活性3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルの絶対配置の決定は以下のようにして行った。即ち、実施例1と同様の操作によって得られた光学純度99.9%ee以上の光学活性3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル202mgをメタノール2mLに溶解し、20%パラジウム/炭素粉末22.8mgを加え、攪拌しながら室温で反応させた。1時間後、反応混合物をセライト (No. 545) で濾過し、メタノール5mLで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~0/100 (容量比)) で精製し、光学活性3-アミノ-4-メチルペンタン酸100mg (光学活性3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=90.0%)を得た。得られた光学活性3-アミノ-4-メチルペンタン酸の比旋光度 ($[\alpha]^{23}_D +27.8^\circ$ (C 0.20, MeOH)) とテトラヘドロン (Tetrahedron, 51 (45), 12237 (1995)) に記載されている (R)-3-アミノ-4-メチルペンタン酸の比旋光度の符号 (文献値 $[\alpha]^{25}_D -28.2^\circ$ (C 0.48, MeOH)) とを比較し絶対配置を決定した。

実施例2 ((R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸の合成)

シクロヘキサン1mLと水1mLの混合溶媒に、(±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル100mgを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 1mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。100分間後、原料転化率が50.0%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム5

m l で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 2 0 m l を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名) 、クロロホルム/メタノール=9 8 / 2 ~ 8 0 / 2 0 (容量比)) で精製し、(R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル 4 5. 0 m g ((土) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 4 5. 0 %) 、 (S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸 4 1. 9 m g ((土) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 4 4. 6 %) を得た。

(R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 9 9. 0 % e e 以上であった。

(S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 9 9. 9 % e e 以上であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0. 4 6 c m Φ × 2 5 c m 、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒 : ヘキサン / イソプロピルアルコール (= 9 / 1 (容量比))

流速 : 0. 5 m l / m i n

温度 : 3 0 °C

3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸

カラム : キラル CD - P h (0. 4 6 c m Φ × 2 5 c m 、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4 0 mM

p H 3. 5

流速 : 0. 5 m l / m i n

温度 : 25°C

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

実施例3 ((R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸の合成)

5 シクロヘキサン5mLと水5mLの混合溶媒に、(±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル1gを加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (*Candida antarctica*) を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 1mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。10時間後、原料転化率が50%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム10mLで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mLを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール = 98/2 ~ 80/20 (容量比)) で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル4.92mg ((±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 49.2%)、(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸4.43mg ((±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 47.1%)を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.1%eeであった。

25 (S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.4%eeであった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

5 温度：30°C

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

10 pH 3.5

流速：0.5 ml/min

温度：25°C

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

実施例4 ((S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル及び(R)

15 -3-ベンジルアミノペンタン酸の合成)

pH 8.0 の 0.1 mol/L リン酸ナトリウム水溶液 2 mL に、(土)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル 100 mg を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 1 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。10 分間後、原料転化率が 47.5% に達した時点で、反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム 5 ml で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 ml を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名))、クロロホルム/メタノール = 98/2 ~ 80/20 (容量比) で精製し、(S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル 45.4 mg ((土)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 45.4%)、(R)-

3-ベンジルアミノペンタン酸 3.9. 8 mg ((S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=42.5%)を得た。

(S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 8.5 7.6% ee であった。

(R)-3-ベンジルアミノペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 9.6. 8% ee であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

10 3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

15 温度：30°C

3-ベンジルアミノペンタン酸

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

20 pH 3.5

流速：0.5 ml/min

温度：25°C

(S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

25 $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 0.92 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.53 (dq, 2H, $J=5.9, 7.3\text{Hz}$), 2.44 (dd, 1H, $J=6.8, 15.1\text{Hz}$), 2.48 (dd, 1H, $J=5.4, 15.1\text{Hz}$), 2.97 (ddt, 1H, $J=5.4, 6.8, 5.9\text{Hz}$), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 9.9, 26.9, 38.7, 51.0, 51.5, 55.5, 126.9,

128.1, 128.4, 129.0, 140.6, 173.1

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 222 (MH⁺)

元素分析; Calcd.: C, 70.56%; H, 8.65%; N, 6.33%

Found: C, 70.04%; H, 8.74%; N, 6.34%

5 (R) -3-ベンジルアミノペンタン酸の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CD₃OD): 1.02 (dd, 3H, J=7.3, 7.3Hz), 1.64 (ddq, 1H, J=7.3, 8.3, 14.7Hz), 1.92 (ddq, 1H, J=4.4, 7.3, 14.7Hz), 2.36 (dd, 1H, J=8.8, 17.1Hz), 2.63 (dd, 1H, J=3.9, 17.1), 3.30 (dddd, 1H, J=3.9, 4.4, 8.3, 8.8Hz), 4.18 (d, 1H, J=13.2Hz), 4.24 (d, 1H, J=13.2), 7.40-

10 7.51 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃OD): 10.2, 25.0, 35.7, 58.7, 130.4, 130.5, 130.6, 133.6, 178.1

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 208 (MH⁺)

実施例5 ((S) -3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル及び (R) -3-ベンジルアミノペンタン酸の合成)

シクロヘキサン1mLと水1mLの混合溶媒に、(土) -3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル100mgを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 1mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。30分間後、原料転化率が50.6%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム5mLで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mLを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2 ~80/20 (容量比)) で精製し、(S) -3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル4.6.2mg ((土) -3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=46.2%)、(R) -3-ベンジルアミノペンタ

ン酸 4.0. 3 mg ((±) - 3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 43.0 %) を得た。

(S) - 3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 9.5 8.1 % ee であった。

(R) - 3-ベンジルアミノペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 9.5. 0 % ee であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

10 3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

15 温度：30 °C

3-ベンジルアミノペンタン酸

カラム：キラル CD-PH (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

20 pH 3.5

流速：0.5 ml/min

温度：25 °C

なお、スペクトルデータは実施例 3 で得られてものと同一であった。

実施例 6 ((S) - 3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル及び (R) - 3-25 ベンジルアミノ酪酸の合成)

シクロヘキサン 1 mL と水 1 mL の混合溶媒に、(±) - 3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル 100 mg を加え 30 °C に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 0.1 mg を加え、

攪拌しながら30℃で反応させた。4.5時間後、原料転化率が52.6%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、クロロホルム20mlを加え原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20 (容量比)) で精製し、(S)-3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル 42.8mg ((土)-3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル基準の単離収率=42.8%)を得た。一方、生成物が含まれる水層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=80/20 (容量比)) で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ酪酸40.0mg ((土)-3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル基準の単離収率=43.0%)を得た。

(S)-3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ95.2% eeであった。

(R)-3-ベンジルアミノ酪酸をメチルエステルに誘導し光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ85.9% eeであった。

20 高速液体クロマトグラフィーの分析条件；
3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル
カラム：キラルパックAS (0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株式会社製)
溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))
25 流速：0.5ml/min
温度：30℃

(S)-3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 1.42 (d, 1H, J=6.8Hz), 2.75 (dd, 1H, J=7.3,

17. 1Hz), 2. 88 (dd, 1H, J=5. 9, 17. 1Hz), 3. 65 (ddd, 1H, J=5. 9, 6. 8, 7. 3Hz), 3. 73 (s, 3H), 4. 21 (d, 1H, J=14. 6Hz), 4. 27 (d, 1H, J=14. 6Hz), 7. 41-7. 53 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CDCl₃): 20. 5, 41. 4, 49. 7, 51. 2, 51. 5, 126. 9, 128. 1,

5 128. 4, 140. 4, 172. 8

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 208 (MH⁺)

元素分析; Calcd.: C, 69. 38%; H, 8. 25%; N, 6. 74%

Found: C, 68. 74%; H, 8. 23%; N, 6. 76%

(R)-3-ベンジルアミノ酪酸の物性値は以下の通りであった。

10 ¹H-NMR (δ (ppm), CD₃OD): 1. 37 (d, 3H, J=6. 4Hz), 2. 37 (dd, 1H, J=8. 8, 17. 1Hz), 2. 55 (dd, 1H, J=4. 4, 17. 1Hz), 3. 47 (ddd, 1H, J=4. 4, 6. 4, 8. 8Hz), 4. 16 (d, 1H, J=13. 2Hz), 4. 25 (d, 1H, J=13. 2Hz)

¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃OD): 17. 1, 39. 4, 53. 3, 130. 4, 130. 5, 133. 5, 177. 9

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 194 (MH⁺)

15 元素分析; Calcd.: C, 68. 37%; H, 7. 82%; N, 7. 25%

Found: C, 67. 21%; H, 7. 84%; N, 7. 07%

実施例7 ((R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸の合成)

pH 8. 0 の 0. 1 mol/L リン酸ナトリウム水溶液 10 mL に、(±)

20 -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル 1. 00 g

を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、

Chirazyme L-2 (商品名) 10 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させ

た。23 時間後、原料転化率が 49. 6% に達した時点で、反応混合物に 2 m

25 o 1/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム 10 mL で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 mL を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。

得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200)

(商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20(容量比))
 で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエ
 ステル438mg ((±)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸
 メチルエステル基準の単離収率=43.8%)、(S)-3-ベンジルアミノ
 5 -3-フェニルプロピオン酸410mg ((±)-3-ベンジルアミノ-3-
 フェニルプロピオン酸メチルエステル基準の単離収率=43.2%)を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルを
 光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測
 定したところ94.2%eeであった。
 10 (S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸を光学活性カラム
 を用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ9
 5.9%eeであった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル
 15 カラム：キラルパックAS (0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株
 式会社製)
 溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1(容量比))
 流速：0.5ml/min
 温度：30°C
 20 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸
 カラム：キラルCD-Ph (0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)
 溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9(容量比))
 リン酸二水素カリウム40mM
 pH3.5
 25 流速：0.5ml/min
 温度：25°C
 (R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルの
 物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 2.62 (dd, 1H, J=5.4, 15.6Hz), 2.72 (dd, 1H,

J=8.8, 15.6Hz), 3.53 (d, 1H, J=13.2Hz), 3.62 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J=13.2Hz), 4.11 (dd, 1H, J=5.4, 8.8Hz), 7.21-7.35 (m, 10H)
¹³C-NMR (δ (ppm), CDCl₃): 42.9, 51.3, 51.6, 58.8, 126.9, 127.1, 127.5, 128.1, 128.3, 128.6, 140.3, 142.5, 172.2

5 MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 270 (MH⁺)

(S) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CD₃OD): 2.65 (dd, 1H, J=4.4, 17.1Hz), 2.84 (dd, 1H, J=10.3, 17.1Hz), 3.96 (d, 1H, J=13.2Hz), 4.02 (d, 1H, J=13.2Hz), 4.48 (dd, 1H, J=4.4, 10.3Hz), 7.36-7.51 (m, 10H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃OD): 40.1, 49.8, 61.2, 129.1, 130.3, 130.4, 130.5, 130.7, 133.3, 136.4, 177.3

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 256 (MH⁺)

実施例8 ((R) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル及び (S) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸の合成)

シクロヘキサン1mLと水1mLの混合溶媒に、(±) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル100mgを加え30℃に保つた。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 5mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。31時間後、原料転化率が48.9%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム5mLで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mLを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名) 、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20 (容量比)) で精製し、(R) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル41.6mg ((±) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル基

準の単離収率=41.6%）、(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸40.2mg((±)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル基準の単離収率=42.4%)を得た。

5 (R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ93.5%eeであった。

(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ97.9%eeであった。

10 高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルカラム：キラルパックAS(0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール(=9/1(容量比))

15 流速：0.5ml/min

温度：30℃

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸

カラム：キラルCD-Ph(0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水(=1/9(容量比))

20 リン酸二水素カリウム40mM

pH3.5

流速：0.5ml/min

温度：25℃

なお、スペクトルデータは実施例7で得られたものと同一であった。

25 実施例9((R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸の合成)

pH8.0の0.1mol/Lリン酸ナトリウム水溶液2mLに、(±)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエス

テル 100 mg を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリバーゼ (CAL; 口シユ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 5 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。4. 5 時間後、原料転化率が 50. 4% に達した時点で、反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム 5 ml で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 ml を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名) 、クロロホルム/メタノール = 98/2 ~ 80/20 (容量比)) で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル 40. 2 mg ((±)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 40. 2%) 、(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸 39. 9 mg ((±)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 42. 0%) を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 91. 8% ee であった。

(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 90. 3% ee であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0. 46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速 : 0. 5 ml / min

温度 : 30 °C

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸

カラム : キラルCD-Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

5 溶媒 : アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リソ酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

流速 : 0. 5 ml / min

温度 : 25 °C

10 (R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸

メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 2.59 (dd, 1H, J=5.4, 15.6 Hz), 2.70 (dd, 1H, J=8.8, 15.6 Hz), 3.52 (d, 1H, J=13.2 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J=13.2 Hz), 4.10 (dd, 1H, J=5.4, 8.8 Hz), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.2-7.3 (m, 5H)

15 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 42.9, 51.3, 51.6, 58.1, 60.4, 115.3, 115.5, 127.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 138.2, 140.1, 160.9, 163.4, 172.0

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 288 (MH⁺)

20 元素分析 ; Calcd. : C, 71.06%; H, 6.31%; N, 4.87%

Found: C, 70.69%; H, 6.42%; N, 4.86%

(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸

の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CD₃OD) : 2.65 (dd, 1H, J=4.4, 17.1 Hz), 2.82 (dd, 1H, J=10.3, 17.1 Hz), 3.95 (d, 1H, J=13.2 Hz), 4.02 (d, 1H, J=13.2 Hz), 4.50 (dd, 1H, J=4.4, 10.3 Hz), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.49-7.52 (m, 2H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃OD) : 40.2, 60.5, 117.2, 117.4, 130.3, 130.4, 130.5, 131.3, 131.4, 132.8, 133.6, 163.5, 165.9, 177.2

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 274 (MH^+)

元素分析; Calcd.: C, 70.31%; H, 5.90%; N, 5.12%

Found: C, 69.44%; H, 6.08%; N, 5.04%

実施例10 ((R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プ

5 ロピオン酸メチルエステル及び (S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フル
オロフェニル) プロピオン酸の合成)

シクロヘキサン 1 mL と水 1 mL の混合溶媒に、(±) - 3 - ベンジルアミ
ノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル 100 mg を
加え 30 °C に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンターカティカ
10 (Candida antarctica) を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製、
Chirazyme L-2 (商品名)) 5 mg を加え、攪拌しながら 30 °C で反応させ
た。58 時間後、原料転化率が 48.0% に達した時点で、反応混合物に 2 m
o 1 / L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾
過し、クロロホルム 5 mL で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 mL
15 を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得
られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商
品名) 、クロロホルム / メタノール = 98 / 2 ~ 80 / 20 (容量比)) で精
製し、(R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオ
20 ナ酸メチルエステル 41.0 mg ((±) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 -
フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 41.
0%) 、(S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピ
オナ酸 36.6 mg ((±) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェ
ニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 38.5%) を得た。
25 (R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸
メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用
して光学純度を測定したところ 86.5% ee であった。

(S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸
を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を

測定したところ 93.8%ee であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエス
テル

5 カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業株
式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

温度：30°C

10 3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸
カラム：キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

15 流速：0.5 ml/min

温度：25°C

なお、スペクトルデータは実施例 9 で得られたものと同一であった。

実施例 11 (光学活性 3-(3-ベンジルアミノ)-3-(3,4-メチレン
ジオキシフェニル)プロピオン酸の合成)

20 水 4 mL に、(±)-3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキ
シフェニル)プロピオン酸メチルエステル 400 mg (1.28 mmol)、
炭酸水素ナトリウム 107 mg (1.28 mmol) を加え 30°C に保った。

得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarc-
tica) を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品
名)) 2 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。20 時間後、原料転
化率が 46.2% に達した時点で、反応混合物に酢酸エチル 8 mL、炭酸水素

25 ナトリウム 112 mg を加え水層を抽出した。得られた水層を 2 mol/L 塩
酸水溶液で系内 pH を 2.0 に調整し酢酸エチル 8 mL、塩化ナトリウム 50
0 mg を加え有機層を抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、

濾過、濃縮して白色結晶の (R) 又は (S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 135 mg ((±) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 35. 3 %) を得た。

5 3 - (R) 又は (S) - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 97. 7 % ee であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

10 3 - (R) 又は (S) - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸

カラム：キラル CD - Ph (0. 46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

pH 3. 5

15 流速：0. 5 mL / min

温度：25 °C

3 - (R) 又は (S) - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

20 $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD₃OD) : 2.61 (dd, 1H, J=4.4, 17.1 Hz), 2.80 (dd, 1H, J=10.3, 17.1 Hz), 3.95 (d, 1H, J=13.2 Hz), 3.99 (d, 1H, J=13.2 Hz), 4.38 (dd, 1H, J=4.4, 10.3 Hz), 4.91 (brs, 1H), 6.00 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CD₃OD) : 40.4, 61.1, 103.0, 108.8, 109.8, 123.5, 130.1, 130.3, 130.5, 133.7, 150.1, 177.5

25 MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 300 (MH⁺)

実施例 12 (光学活性 3 - (3 - ベンジルアミノ) - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸の合成)

水 37 mL に、(±) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル 7.49 g (23.9 mmol)

1) 、炭酸水素ナトリウム 1. 00 g (12. 0 mmol) を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL ; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 37. 5 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。24 時間後、原料転化率が 29. 1% に達した時点で、反応混合物にトルエン 40 mL を加えて 15 分室温で攪拌した後、濾過して乾燥させ白色結晶の 3- (R) 又は (S) -ベンジルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 1. 52 g ((±) -3-ベンジルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 21. 2%) を得た。

10 3- (R) 又は (S) -ベンジルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99. 3% ee であった。

なお、スペクトルデータは実施例 1 で得られたものと同一であった。

実施例 13 (光学活性 3- (3-ベンジルアミノ) -3- (p-トリル) プロピオン酸の合成)

水 372 mL に、(±) -3-ベンジルアミノ-3- (p-トリル) プロピオン酸メチルエステル 37. 20 g (0. 13 mol) 、炭酸水素ナトリウム 11. 03 g (0. 13 mol) を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリパーゼ (CAL ; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 186 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。8. 5 時間後、原料転化率が 39. 4% に達した時点で、反応混合物を濾過し固体状生成物を得た。得られた生成物にトルエン 200 mL を加えて室温で 2 時間攪拌した後に濾過、乾燥して白色結晶の 3- (R) 又は (S) -ベンジルアミノ-3- (p-トリル) プロピオン酸 11. 11 g ((±) -3-ベンジルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 31. 4%) を得た。

3- (R) 又は (S) -ベンジルアミノ-3- (p-トリル) プロピオン酸 (を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99. 3% ee であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3-(R) 又は (S) -ベンジルアミノ-3-(p-トリル) プロピオン酸
カラム：キラルCD-P h (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)
溶媒：アセトニトリル／水 (=1/9 (容量比))

5 リン酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

流速：0.5 ml/min

温度：25°C

3-(R) 又は (S) -ベンジルアミノ-3-(p-トリル) プロピオン酸
10 の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CD₃OD) : 2.38 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H, J=4.4, 16.6Hz),
2.83 (dd, 1H, J=10.3, 16.6Hz), 3.94 (d, 1H, J=13.2Hz), 3.99 (d, 1H,
J=13.2Hz), 4.43 (dd, 1H, J=4.4, 10.3Hz), 4.93 (brs, 1H), 7.28-7.43 (m,
9H)

15 ¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃OD) : 21.2, 40.2, 61.0, 129.1, 130.3, 130.4,
130.5, 131.1, 133.3, 133.4, 140.9, 177.5

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 270 (MH⁺)

元素分析; Calcd. : C, 75.80%; H, 7.12%; N, 5.20%

Found: C, 75.32%; H, 7.27%; N, 5.27%

20 実施例 14 ((S) -N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル及び
(R) -N-ベンジルホモピペコリン酸の合成)

pH 8.0 の 0.1 mol/L リン酸ナトリウム水溶液 1 mL に、(±) -
N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 50.0 mg を加え 30°C に
保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida
25 antarctica) を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製, Chirazyme L-2 (商
品名)) 2 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。110 分間後、原
料転化率が 41.6% に達した時点で反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて
pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、メタノール 5 m
l で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 ml を加え生成物及び原料を

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、
濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/
メタノール=98/2~80/20 (容量比)) で精製し、(S)-N-ベン
5 ジルホモピペコリン酸メチルエステル 18.6 mg ((±)-N-ベンジルホ
モピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率=37.2%)、(R)-N-
ベンジルホモピペコリン酸 21.7 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリ
ン酸メチルエステル基準の単離収率=45.2%)を得た。
・ (S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルを光学活性カラムを
10 用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 6
8.0% ee であった。
(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸を光学活性カラムを用いた高速液体
クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 95.4% ee で
あつた。
15 高速液体クロマトグラフィーの分析条件；
N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル
カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業株
式会社製)
溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))
20 流速：0.5 ml/min
温度：30°C
N-ベンジルホモピペコリン酸
カラム：キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)
溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))
25 リン酸二水素カリウム 40 mM
pH 3.5
流速：0.5 ml/min
温度：25°C
(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルの物性値は以下の通

りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃): 1.38-1.64 (m, 6H), 2.18 (ddd, 1H, J=3.9, 7.8, 16.1Hz), 2.45 (dd, 1H, J=7.8, 14.7Hz), 2.62 (ddd, 1H, J=2.9, 3.9, 16.1Hz), 2.72 (dd, 1H, J=4.9, 14.7Hz), 2.97 (dddd, 1H, J=4.4, 4.9, 7.8, 7.8Hz), 3.35 (d, 1H, J=13.7Hz), 3.67 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, J=13.7Hz), 7.20-7.32 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CDCl₃): 22.3, 25.1, 30.9, 36.4, 50.2, 51.6, 57.5, 58.5, 126.8, 128.2, 128.7, 139.6, 173.3

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 248 (MH⁺)

元素分析; Calcd.: C, 72.84%; H, 8.56%; N, 5.66%
Found: C, 72.50%; H, 8.73%; N, 5.66%

(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CD₃OD): 1.55-2.15 (m, 6H), 2.96 (dd, 1H, J=6.8, 17.6Hz), 3.03 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H, J=4.9, 17.6Hz), 3.71 (m, 1H), 4.27 (d, 1H, J=13.7Hz), 4.66 (d, 1H, J=13.7Hz), 7.46-7.59 (m, 5H)

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 234 (MH⁺)

なお、光学活性N-ベンジルホモピペコリン酸の絶対配置の決定は以下のようにして行った。即ち、実施例1の操作によって得られた光学純度96.7%の光学活性N-ベンジルホモピペコリン酸100mgをメタノール2mLに溶解し、20%パラジウム/炭素粉末23.2mgを加え、攪拌しながら室温で反応させた。1時間後、反応混合物をセライト (No. 545) で濾過し、メタノール5mLで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し油状物質を得た。この油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~0/100 (容量比)) で精製し、光学活性ホモピペコリン酸51.3mg (光学活性N-ベンジルホモピペコリン酸基準の単離収率=85.0%)を得た。得られた光学活性ホモピペコリン酸の比旋光度 ($[\alpha]^{23}_{D}$ -54.8° (C 1.30, H₂O)) とSynth. Comm., 7(4), 239 (1977) に記載されている (R)-ホモピペ

コリン酸の比旋光度の符号（文献値 $[\alpha]^{25}_D +22.1^\circ$ （C 0.6, H₂O））とを比較し絶対配置を決定した。

実施例15 ((S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル及び(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸の合成)

5 シクロヘキサン1mLと水1mLの混合溶媒に、(±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエ斯特ル100mgを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (*Candida antarctica*) を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製, Chirazyme L-2 (商品名)) 10mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。7時間後、原料転化率が50.1%に10達した時点で反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、メタノール5mlで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mlを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラ15フィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20 (容量比)) で精製し、(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエ斯特ル42.2mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエ斯特ル基準の単離収率=42.2%)、(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸39.7mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエ斯特ル基準20の単離収率=41.3%)を得た。

(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエ斯特ルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ9.1%eeであった。

(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸を光学活性カラムを用いた高速液体25クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.8%eeであった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエ斯特ル

カラム：キラルパックAS (0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株

式会社製)

溶媒 : ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速 : 0. 5 ml/min

温度 : 30°C

5 N-ベンジルホモピペコリン酸

カラム: キラルCD-Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

pH 3.5

10 流速 : 0. 5 ml/min

温度 : 25°C

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

実施例15 ((R)-N-ベンジルホモピペコリン酸及び(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルの合成)

15 シクロヘキサン 4 mL と水 4 mL の混合溶媒に、(±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 800 mg を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でカンジダ・アンタークティカ (Candida antarctica) を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製, Chirazyme L-2 (商品名)) 40 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。5 時間後、原料転化率が 49.7% に達した時点で反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、メタノール 5 mL で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 30 mL を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名))、クロロホルム/メタノール = 98/2 ~ 80/20 (容量比) で精製し、(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル 359 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単離収率 = 43.1%)、(R)-N-ベンジルホモピペコリン酸 314 mg ((±)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル基準の単

離収率=40.8%)を得た。

(S)-N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ95.7%eeであった。

5 (R)-N-ベンジルホモピペコリン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ96.7%eeであった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件:

N-ベンジルホモピペコリン酸メチルエステル

10 カラム:キラルパックAS(0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒:ヘキサン/イソプロピルアルコール(=9/1(容量比))

流速:0.5ml/min

温度:30°C

15 N-ベンジルホモピペコリン酸

カラム:キラルCD-Ph(0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒:アセトニトリル/水(=1/9(容量比))

リン酸二水素カリウム40mM

pH3.5

20 流速:0.5ml/min

温度:25°C

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

参考例1 (3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペンテン酸メチルエステルの合成)

25 3-オキソ-4-メチル-2-ペンタン酸メチルエステル20.00g(0.14mol)をメタノール140mlに溶解し室温でベンジルアミン17.83g(0.17mol)、リンモリブデン酸4gを加え加熱還流下、4.5時間攪拌して反応させた。反応終了後、反応混合物にトルエン300ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを加え有機層を抽出した。得られた有機層

を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質を減圧蒸留して目的物の3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペンテン酸メチルエステル26.36g(3-オキソ-4-メチル-5-ペンタン酸メチルエステル基準の収率=81%)を得た。

5 3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペンテン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

沸点: 130-133°C / 188.6 Pa

(major isomer)

10 ¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃): 1.11 (d, 6H, J=6.8Hz), 3.21 (q, 1H, J=6.8Hz), 3.64 (s, 3H), 4.46 (d, 2H, J=6.3Hz), 4.60 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 9.06 (brs, 1H)

(minor isomer)

15 ¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃): 1.16 (d, 3H, J=3.4Hz), 1.19 (d, 3H, J=6.8Hz), 2.35 (qq, 3H, J=6.8Hz, 3.4Hz), 3.65 (s, 3H), 4.46 (d, 2H, J=6.3Hz), 4.83 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.24-7.43 (m, 5H)

MS (EI) m/z: 233 (M⁺)

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 234 (MH⁺)

参考例2 (3-ベンジルアミノ-4-メチル-5-ペンタン酸メチルエステルの合成)

20 3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペンテン酸メチルエステル26.00g(0.11mol)を酢酸110mlに溶解し室温でテトラヒドロオキシドナトリウム5.33g(0.14mmol)を加え、同温度で45分時間攪拌して反応させた。反応終了後、得られた反応混合物を減圧下で濃縮し酢酸エチル300ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを加え、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液で水層pHを7.2に調整し有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質を減圧蒸留し目的物の3-ベンジルアミノ-4-メチル-5-ペンタン酸メチルエステル21.54g(3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペンテン酸メチルエステル基準の単離収率=82%)

を得た。

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

沸点: 113-115°C / 226.6 Pa

5 $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3): 0.90 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.92 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.88 (dq, 1H, $J=4.9, 6.8, 6.8\text{Hz}$), 2.34 (dd, 1H, $J=8.3, 15.1\text{Hz}$), 2.45 (dd, 1H, $J=4.8, 15.1\text{Hz}$), 2.89 (ddd, 1H, $J=4.8, 4.9, 8.3\text{Hz}$), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H)

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3): 17.5, 18.8, 21.3, 30.2, 35.5, 51.2, 51.7,

15 59.3, 127.2, 128.4, 139.6, 173.4, 175.9

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z: 236 (MH^+)

元素分析; Calcd.: C, 71.45%; H, 9.00%; N, 5.95%

Found: C, 71.15%; H, 9.21%; N, 5.88%

参考例3 (N-ベンジル-2-カルボメトキシメチルピペリジンの合成)

15 2-カルボメトキシメチルピペリジン塩酸塩 1.0 g (5.16 mmol) をアセトニトリル 13 ml に溶解し室温でトリエチルアミン 1.77 ml (12.72 mmol) 及び臭化ベンジル 0.76 ml (6.36 mmol) を加え同温度で、攪拌しながら 5 時間反応させた。反応終了後、得られた反応混合物を濾過した後に減圧下で濃縮し、酢酸エチル 25 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml を加え有機層を抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に濾過し、減圧下で濃縮して油状物質を 0.97 g 得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 (容量比)) で精製し、N-ベンジル-2-カルボメトキシメチルピペリジン 0.75 g (2-カルボメトキシメチルピペリジン塩酸塩基準の単離収率 = 59%) を得た。

なお、本例で使用したラセミ体の2-カルボキシメチルピペリジン塩酸塩は、Can. J. Chem., 53, 41 (1975) に記載された方法によって2-カルボキシメチルピペリジン合成した後、Can. J. Chem., 65, 2722 (1987) に記載された

方法によってエステル化反応を行い合成した。

N-ベンジル-2-カルボメトキシメチルピペリジンの物性値は以下のようであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl_3): 1.38-1.64 (m, 6H), 2.18 (ddd, 1H, $J=3.9, 7.8, 16.1\text{Hz}$), 2.45 (dd, 1H, $J=7.8, 14.7\text{Hz}$), 2.62 (ddd, 1H, $J=2.9, 3.9, 16.1\text{Hz}$), 2.72 (dd, 1H, $J=4.9, 14.7\text{Hz}$), 2.97 (dddd, 1H, $J=4.4, 4.9, 7.8, 7.8\text{Hz}$), 3.35 (d, 1H, $J=13.7\text{Hz}$), 3.67 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, $J=13.7\text{Hz}$), 7.20-7.32 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CDCl_3): 22.3, 25.1, 30.9, 36.4, 50.2, 51.6, 57.5, 58.5, 126.8, 128.2, 128.7, 139.6, 173.3

MS (EI) m/z : 247 (M⁺)

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z : 248 (MH⁺)

元素分析; Calcd.: C, 72.84%; H, 8.56%; N, 5.66%

Found: C, 72.50%; H, 8.73%; N, 5.66%

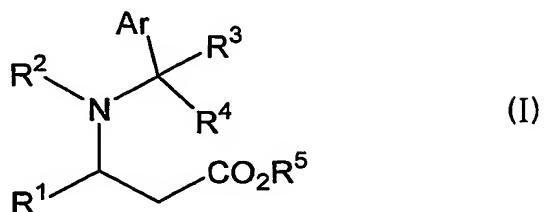
15

産業上の利用可能性

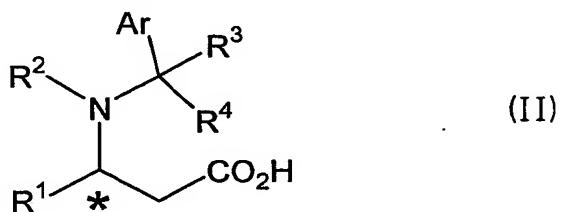
本発明により、簡便な方法によって、N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル又はN-置換-2-ホモピペコリン酸エステル（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性((R)又は(S))-N-置換- β -アミノ酸と光学活性((S)又は(R))-N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル又は光学活性((R)又は(S))-N-置換-2-ホモピペコリン酸と光学活性((R)又は(S))-N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステル又はN-置換-2-ホモピペコリン酸及び光学活性N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルの製造方法を提供することが出来る。

請求の範囲

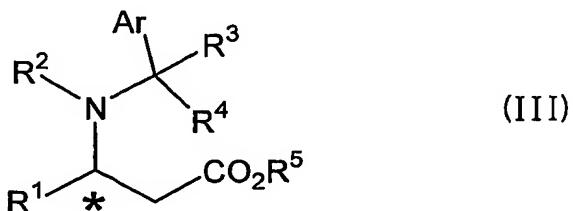
1. 加水分解酵素の存在下、一般式 (I) :



式中、*Ar* は置換又は非置換のアリール基を表し、*R*¹ は置換又は非置換のアルキル基、アルケニル基、置換又は非置換のアラルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表し、*R*² は水素原子を表し、*R*³ 及び *R*⁴ はそれぞれ独立して、水素原子、置換又は非置換のアルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表し、*R*⁵ は置換又は非置換のアルキル基を表す、また、*R*¹ と *R*² は結合して環を形成していてもよい、
 で示される *N*—置換— β —アミノ酸アルキルエステル又は *N*—置換—2—ホモピペコリン酸エステルのラセミ体混合物の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II) :



式中、*Ar*、*R*¹、*R*²、*R*³ 及び *R*⁴ は、前記と同義である、
 で示される光学活性 ((R) 又は (S))—*N*—置換— β —アミノ酸又は光学活性 ((R) 又は (S))—*N*—置換—2—ホモピペコリン酸を生成させるとともに、
 一般式 (III) :



式中、*Ar*、*R*¹、*R*²、*R*³、*R*⁴ 及び *R*⁵ は、前記と同義である、

で示される未反応の光学活性 ((S) 又は (R)) -N- 置換- β -アミノ酸アルキルエステル又は未反応の光学活性 ((S) 又は (R)) -N- 置換-2-ホモピペコリン酸エステル、但し、一般式 (II) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する、を得ることを特徴とする、光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステル又はN-置換-2-ホモピペコリン酸及び光学活性N-置換-2-ホモピペコリン酸エステルの製造方法。

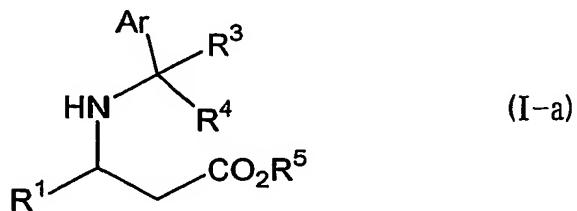
5 2. 加水分解酵素が、プロテアーゼ、エステラーゼ又はリパーゼである請求の範囲第1項記載の製造方法。

3. 加水分解酵素が、カンジダ・アンダークティカ (*Candida antarctica*)
10 を起源とするリパーゼである請求の範囲第1項又は第2項記載の製造方法。

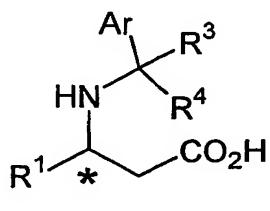
4. 加水分解反応を、水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との2相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒中で行う請求の範囲第1項記載の製造方法。

5. 有機溶媒が、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類、或
15 いはそれらの混合溶媒である請求の範囲第4項記載の製造方法。

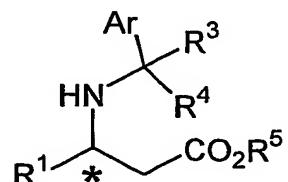
6. 式 (I) で示される化合物が、次式 (I-a) :



式中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
で示されるN-置換- β -アミノ酸アルキルエステルであり、式 (II) 及び式
20 (III) で示される化合物が、次式 (II-a) 及び (III-a) :



(II-a)

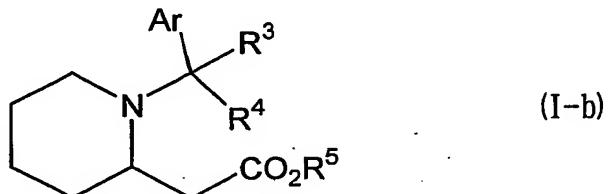


(III-a)

式中、Ar、R¹、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、

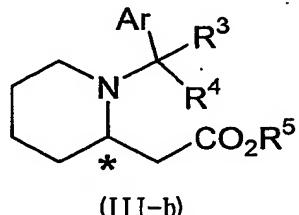
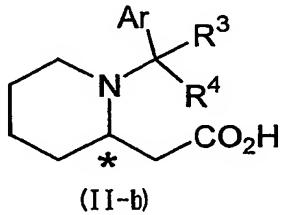
で示される光学活性 ((R) 又は (S)) -N- 置換 - β -アミノ酸と光学活性 ((S) 又は (R)) -N- 置換 - β -アミノ酸アルキルエステルである請求の範囲第1項記載の製造方法。

7. 式 (I) で示される化合物が、次式 (I-b) :



5

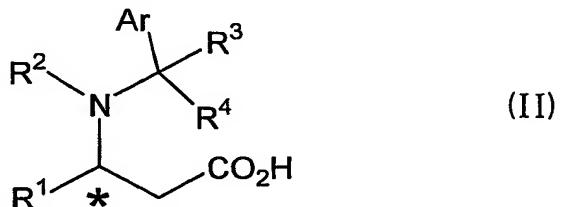
式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
で示されるN-置換-2-ホモピペコリン酸エステルであり、式 (II) 及び式 (III) で示される化合物が、次式 (II-b) 及び (III-b) :



10

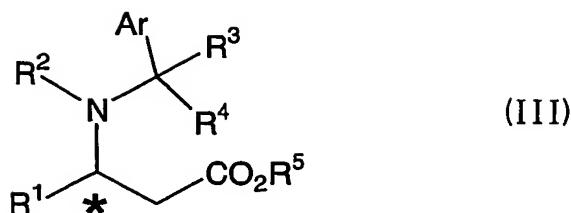
式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
で示される光学活性 ((R) 又は (S)) -N- 置換 -2- ホモピペコリン酸と光学活性 ((S) 又は (R)) -N- 置換 -2- ホモピペコリン酸エステルである請求の範囲第1項記載の製造方法。

8. 加水分解反応によって生成した一般式 (II) :

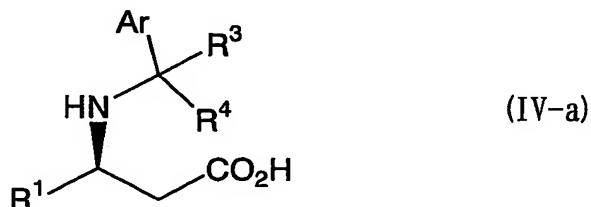


15

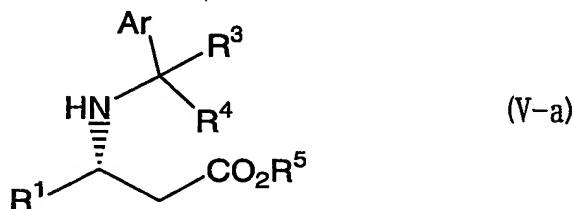
式中、Ar、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同義である、
で示される光学活性 ((R) 又は (S)) -N- 置換 - β -アミノ酸又は光学活性 ((R) 又は (S)) -N- 置換 -2- ホモピペコリン酸と一般式 (III) :



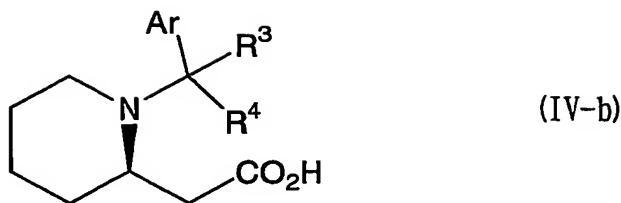
式中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
 で示される未反応の光学活性 ((S)又は(R)) -N-置換-β-アミノ酸アル
 キルエステル又は未反応の光学活性 ((S)又は(R)) -N-置換-2-ホモピ
 5 ペコリン酸エステル、但し、一般式 (II) の化合物とは逆の立体絶対配置を有
 する、との混合物からそれぞれを単離する請求の範囲第1項記載の製造方法。
 9. 一般式 (II-a) で示される光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換-β
 -アミノ酸が、一般式 (IV-a) :



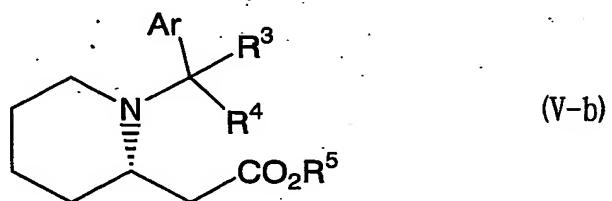
10 式中、Ar、R³及びR⁴は、前記と同義である、
 で示される光学活性N-置換-β-アミノ酸であり、未反応の光学活性 ((S)
 又は(R)) -N-置換-2-β-アミノ酸エステルが、一般式 (V-a) :



式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
 15 で示される光学活性N-置換-β-アミノ酸エステルである請求の範囲第7項
 記載の製造方法。
 10. 一般式 (II-b) で示される光学活性 ((R)又は(S)) -N-置換-
 2-ホモピペコリン酸が、一般式 (IV-b) :



式中、Ar、R³及びR⁴は、前記と同義である、
 で示される光学活性(R)－N－置換－2－ホモピペコリン酸であり、一般式
 (III-b) で示される未反応の光学活性((S)又は(R))－N－置換－2－ホ
 5 モピペコリン酸エステルが、一般式(V-b)：



式中、Ar、R³、R⁴及びR⁵は、前記と同義である、
 で示される光学活性(S)－N－置換－2－ホモピペコリン酸エステルである請求
 の範囲第7項記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C12P41/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C12P41/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-33191 A (Mitsubishi Rayon Co., Ltd.),	<u>1-10</u>
Y	10 February, 1998 (10.02.98), Full text; particularly, Par. No. [0028]; examples (Family: none)	1-10
Y	Shun-Ichi MURAHASHI et al., "A Novel Oxidative Ring-Opening of Isoxazolidiens: Syntheses of β -Amino Ketones and β -Amino Acid Esters from Secondary Amines" Tetrahedron Letters, 1988, Vol.29(49), pages 5949 to 5952, full text; particularly, table 2	1-10
Y	US 5928933 A (E.I. du Pont de Nemours & Co.), 27 July, 1999 (27.07.99), Full text (Family: none)	3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
01 July, 2003 (01.07.03)

Date of mailing of the international search report
15 July, 2003 (15.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04437

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 144980 A1 (LONZA AG), 19 June, 1985 (19.06.85), Full text & JP 60-139655 A & US 4585887 A	1-6, 8-9
Y	WO 95/18134 A1 (Asymmetry Ltd.), 06 July, 1995 (06.07.95), Full text & EP 736031 B1 & JP 9-507221 A & US 6037498 A	1-6, 8-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C12P41/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C12P41/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA/REGISTRY/BIOSIS/WPIDS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 10-33191 A (三菱レイヨン株式会社) 1998.02.10, 文献全体、特に特許請求の範囲、段落【0028】及び実施例参照、 (ファミリーなし)	1-10 1-10
Y	Shun-Ichi Murahashi et al. "A Novel Oxidative Ring-Opening of Isoxazolidiens: Syntheses of β -Amino Ketones and β -Amino Acid Esters from Secondary Amines" Tetrahedron Letters, 1988, Vol. 29(49), p. 5949-5952, 文献全体、特にTable2参照	1-10
Y	US 5928933 A (E. I. du Pont de Nemours & Company) 1999.07.27 文献全体参照 (ファミリーなし)	3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.07.03

国際調査報告の発送日

15.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

坂崎 恵美子

4 N 9451



電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	EP 144980 A1 (LONZA AG) 1985.06.19, 文献全体参照, & JP 60-139655 A & US 4585887 A	1-6, 8-9
Y	WO 95/18134 A1 (Asymmetry Limited) 1995.07.06, 文献全体参照, & EP 736031 B1 & JP 9-507221 A & US 6037498 A	1-6, 8-9

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.